ARTÍCULO ORIGINAL

Medicina interna, neumología

PATRÓN DE PRESCRIPCIÓN DE AGONISTAS BETA-2 DE ACCIÓN CORTA Y POTENCIALES EFECTOS SOBRE EL CONTROL DEL ASMA: COHORTE ARGENTINA DEL ESTUDIO SABINA III

REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA
ISSN 2618-4311
Buenos Aires
Mattarucco W, Altieri H, Baldasaria R y col. Patrón de prescripción de agonistas beta-2 de acción corta y potenciales efectos sobre el control del asma: cohorte argentina del estudio SABINA III. *Rev Arg Med* 2022;10(2):116-23
ARK CAICYT: http://id.caicyt.gov.ar/ark:/s26184311/ram.v9i4.645

Recibido: 21 de diciembre de 2021.
Aceptado: 15 de febrero de 2022.

[1] Centro Profesional San Salvador (CEPROSS), San Salvador Entre Ríos, Argentina.
[2] Centro Integral de Medicina Respiratoria (CIMER), San Miguel de Tucumán, Argentina.
[3] Hospital Regional Dr. Víctor Sanguinetti, Comodoro Rivadavia, Argentina.
[4] Hospital Español, Mendoza, Argentina.
[5] Hospital Italiano, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
[6] Centro de Estudios Neumonológicos Tandil (CENT), Tandil, Buenos Aires, Argentina.
[7] Sanatorio Güemes, Ciudad de Buenos Aires.
[8] Hospital Británico, Ciudad de Buenos Aires.
[9] Departamento Médico, AstraZeneca, Buenos Aires.
[10] AstraZeneca Internacional, La Haya, Países Bajos.

AUTOR PARA CORRESPONDENCIA
Walter Mattarucco. Correo electrónico: walter.mattarucco@gmail.com

PRESCRIPTION PATTERN OF SHORT-ACTING BETA-2 AGONISTS AND POTENTIAL EFFECTS ON ASTHMA CONTROL: ARGENTINE COHORT OF THE SABINA III STUDY

Walter Mattarucco,[1] Héctor Altieri,[2] Roque Baldasaria,[2] Diego Goffredo,[3] Mónica Grilli,[4] Sergio Zunino,[5] Damián Silva,[6] Marco Solís,[7] Nicholas Emery,[8] Nicolás Castiglioni,[9] Nadia Zuccarino,[9] Francisco Rovira,[9] Maarten Beekman[10]

AstraZeneca financió todos los estudios del proyecto SABINA y participó en el diseño del presente estudio, del desarrollo del protocolo, la realización del mismo y el análisis de los datos. AstraZeneca tuvo la oportunidad de revisar el manuscrito antes de enviarlo.

Conflictos de intereses

El doctor Mattarucco es orador de AstraZeneca y ha realizado o realiza investigación clínica para AstraZeneca, GSK y Novartis.
El doctor Goffredo ha recibido honorarios por charlas de AstraZeneca y GSK.
El doctor Zunino es orador de AstraZeneca y Sanofi Genzyme, y representa a Asthma Right Care en Argentina. El doctor Silva ha recibido honorarios como orador y presentador de AstraZeneca, GSK y Novartis; ha recibido patrocinio para actividades académicas por parte de AstraZeneca, GSK y Novartis; ha participado en estudios clínicos financiados por AstraZeneca y GSK.
El doctor Solís ha recibido financiación para viajes a encuentros y congresos de AztraZeneca y Tuteur.
Los doctores Castiglioni, Zuccarino, Rovira y Beekman son empleados de AstraZeneca. Los doctores Altieri, Baldasaria, Grilli y Emery manifiestan que no poseen conflictos de intereses.

Resumen

Introducción. Los objetivos del tratamiento del asma incluyen el control de los síntomas y minimizar el riesgo de exacerbaciones, la progresión de la limitación del flujo de aire y la disminución de la mortalidad. Las recomendaciones vigentes proponen la combinación de corticoides inhalados y formoterol como tratamiento de rescate preferido, ya que por razones de seguridad no se recomienda que los agonistas beta-2 de acción corta (SABA) se empleen como monoterapia. **Material y métodos.** Se presentan los datos argentinos del estudio SABINA III, de diseño observacional, transversal y multicéntrico, que describió los patrones de prescripción de los SABA en el mundo real. **Resultados.** Se incluyeron 346 pacientes, lo que corresponde al 31,6% de los participantes de SABINA III en Latinoamérica. Al 31,5% de los pacientes argentinos se les prescribieron ≥3 envases de SABA por año. El 20% de los participantes adquirió SABA sin prescripción médica y casi la mitad de estos, en cifras que coinciden con un uso excesivo. **Conclusión.** A pesar de tener adecuado diagnóstico y seguimiento médico, los pacientes con asma reciben una mayor cantidad de envases de SABA que lo recomendado. La terapia con corticoides inhalados constituye el pilar para el tratamiento del asma, al disminuir la inflamación, la aparición de síntomas y reducir el riesgo de exacerbaciones severas. Ninguno de estos objetivos es abordado por los SABA.

Palabras clave. Asma, antiasmáticos, agonistas de receptores adrenérgicos beta 2, Argentina.

Abstract.
Introduction. *The goals of asthma treatment are to achieve symptom control and minimize the risk of exacerbations, progression of airflow limitation, and mortality. Current recommendations suggest the combination of inhaled corticosteroids and formoterol as the relieve therapy of choice, since monotherapy with short-acting beta-2 agonists (SABAs) is not recommended due to safety concerns.* ***Material and methods.*** *Data from Argentinian patients enrolled in SABINA III, an observational, cross-sectional, and multicentric study are presented. This study described SABA prescription patterns in the real-world setting.* ***Results.*** *A total of 346 patients were included, accounting for 31.6% of SABINA III participants in Latin America. Of these Argentinian patients, 31.5% were prescribed ≥3 SABA canisters per year. Twenty percent of the participants purchased SABA without medical prescription, with almost half of them showing quantities that could signal overuse.* ***Conclusion.*** *Despite having adequate diagnosis and medical follow-up, patients with asthma receive SABAs in quantities greater than recommended. Inhaled corticosteroid therapy is the mainstay of asthma treatment, reducing inflammation, symptoms and the risk of severe exacerbations. None of these goals are achieved by SABAs.*
Key words. *Asthma, anti-asthmatic agents, adrenergic beta-2 receptor agonists, Argentina.*

Introducción

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica heterogénea que se estima que afecta a 339 millones de personas en todo el mundo. Su prevalencia en Latinoamérica es de aproximadamente 17% (1,2); en la Argentina, esta tasa es cercana al 9%, y afecta a más de 4 millones de personas (3). El asma constituye un grave problema de salud global, afecta a todos los grupos etarios, genera una carga importante para el sistema de salud y para la sociedad (como consecuencia de la pérdida de productividad laboral, ausentismo escolar y/o alteración de la dinámica familiar) y provoca numerosas muertes evitables en todo el mundo.

Los objetivos del tratamiento del asma incluyen un buen control de los síntomas y minimizar el riesgo de exacerbaciones, la progresión de la limitación persistente del flujo de aire y la mortalidad. Los corticosteroides inhalados (CI) para tratar la inflamación de la pequeña vía aérea son la piedra angular del manejo de la enfermedad (4). La evidencia actual sugiere que el uso excesivo de agonistas beta-2 de acción corta (SABA, su sigla en inglés) se relaciona con mal control del asma y con riesgo de padecer exacerbaciones severas y muerte debido, entre otros, a la confianza excesiva de los pacientes que lo utilizan en reemplazo de la medicación controladora (CI solos o asociados a agonistas beta-2 de acción prolongada [LABA]) (5).

Desde hace más de cinco décadas se utilizan los SABA para el alivio de los síntomas de asma, ya sea con tratamiento antiinflamatorio o sin él, en función de la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, en los últimos años se han publicado datos que relacionan el uso excesivo de SABA con mayor riesgo de exacerbaciones severas y muerte (6-9). De acuerdo con la reciente evidencia, aun en países desarrollados, hasta un tercio de los pacientes utilizaron ≥3 envases de SABA (definido como uso excesivo) en el último año (10). Por razones de seguridad, desde 2019 la Global Initiative for Asthma (GINA) no recomienda el uso de SABA como monoterapia (4). Se dispone de fuerte evidencia de que este tratamiento no sólo no protege a los pacientes de las exacerbaciones severas, sino que incluso aumenta el riesgo de tenerlas. Asimismo, los SABA establecen un patrón de confianza en el paciente, los cuales al sentir alivio transitorio de los síntomas, relegan el tratamiento de la inflamación, causa de base de la enfermedad (4). Actualmente, existe evidencia sobre la superioridad del rescate antiinflamatorio con una combinación de CI/formoterol en comparación con los rescates con SABA, en términos de reducción de los síntomas y del riesgo de exacerbaciones (11-14).

En consecuencia, las recomendaciones de GINA 2020 sugieren la combinación de CI-formoterol en dosis bajas a demanda como tratamiento rescatador preferido en los pasos 1 y 2. Además, en los pasos 3-5, la dosis baja de CI/formoterol es el rescatador preferido para los pacientes que requieren medicación de mantenimiento y rescate con la misma combinación (4).

El objetivo de nuestro estudio fue describir las características sociodemográficas y los patrones de prescripción de SABA para el tratamiento de los pacientes con diagnóstico de asma y seguimiento médico en la Argentina, participante del estudio SABINA III (*SABa use IN Asthma*) y su impacto en los resultados clínicos.

Material y métodos

Estudio SABINA III

El estudio SABINA III es un ensayo observacional, transversal y multicéntrico que describe los patrones de prescripción de los SABA (15). En la Argentina participaron ocho centros, que reclutaron 346 pacientes distribuidos en diferentes provincias y territorios (Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Chubut, Entre Ríos, Mendoza y Tucumán). Se inscribió a pacientes mayores de 18 años con diagnóstico

de asma, que durante el último año hubieran tenido tres o más consultas con sus profesionales de la salud antes de la visita del estudio. Los datos obtenidos se volcaron en un formulario electrónico en tiempo real durante una sola entrevista.

Variables y criterios de valoración

Los pacientes se clasificaron según el número de prescripciones de envases de SABA (0, 1-2, 3-5, 6-9, 10-12 y ≥13 envases) durante los 12 meses anteriores a la visita del estudio. Se definió como excesiva a la prescripción de ≥3 envases anuales (16). Las prescripciones de envases de CI en el año previo a la visita del estudio se clasificaron según la dosis diaria promedio de acuerdo con la tabla de equivalencias de GINA (4). Las variables secundarias incluyeron la gravedad del asma clasificada por el investigador (según los pasos de tratamiento de GINA) (4) y la terapia del asma en el último año.

Los pacientes fueron evaluados con respecto al control de los síntomas (1) y el número de exacerbaciones severas, definidas como un deterioro del asma que derivó en una hospitalización o tratamiento en la sala de emergencias, o bien en la necesidad de corticoides intravenosos (IV) o por vía oral (CSO) durante ≥3 días o una dosis única de corticosteroides intramusculares en el año anterior a la visita del estudio.

Análisis estadístico

Se llevó a cabo un análisis estadístico descriptivo. Las variables continuas se expresaron como la media, la mediana, la desviación estándar (DE) y el rango, con consideración de los datos faltantes. Las variables categóricas se resumieron de acuerdo con su frecuencia. Las asociaciones de las prescripciones de SABA con la incidencia de exacerbaciones graves y el control de los síntomas del asma se analizaron utilizando modelos de regresión logística y binomial negativos, respectivamente. El análisis se realizó con Epi Info® 7.2.2.6, 2018 (Centers for Disease Control and Prevention, Estados Unidos).

Resultados

Características de la población

Se incluyó a 346 pacientes en la Argentina, lo que corresponde al 31,6% de los participantes de SABINA III en Latinoamérica (n = 1096) (16). Se excluyó a tres pacientes porque la duración de su asma fue inferior a 12 meses.

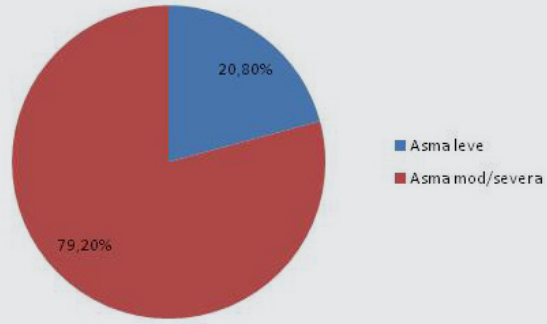
Las características demográficas y clínicas generales se resumen en la tabla 1. La mayoría de los pacientes tenían asma de moderada a grave (79,2%). Las características diferenciales entre este subgrupo y los pacientes con asma leve se sintetizan en la figura 1. Los síntomas del asma no estaban controlados en el 63,3% de los pacientes, el 53,2% de los participantes experimentó al menos una exacerbación severa en el año anterior a la consulta y el 24,3% presentó dos o más exacerbaciones severas.

Uso de SABA

Se observó que el 31,5% de los pacientes tuvieron una prescripción de al menos tres envases de SABA por año. En este subgrupo, el 32,1%, de tres a cinco prescripciones anuales, el 65,1% de los participantes tenía entre seis y 12 prescripciones y el 2,8% alcanzaba o superaba las 13 recetas por año. La estratificación de la prescripción de

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Variable	
Edad, promedio ± DE (rango), años	53,84 ± 17,33 (18-89)
18 a 54 años, n (%)	165 (47,7%)
≥55 años, n (%)	180 (52,3%)
Sexo femenino, *n* (%)	216 (62,4%)
Índice de masa corporal (kg/m²), *n* (%)	
<18,5	2 (0,6%)
18,5-24,9 (normal)	85 (24,6%)
25-29,9 (sobrepeso)	130 (37,6%)
≥30 (obesidad)	129 (37,3%)
Tabaquismo, *n* (%)	
Activo	19 (5,5%)
Ex fumador	104 (30%)
No fumador	223 (64,5%)
Nivel educativo, *n* (%)	
Primario completo	114 (32,9%)
Secundario completo	123 (35,5%)
Terciario completo	43 (12,4%)
Universitario	66 (19,1%)
Seguro de salud, *n* (%)	
Sin cobertura	47 (13,6%)
Cobertura parcial	248 (71,7%)
Cobertura total	51 (14,7%)
Tiempo de evolución del asma, promedio ± DE	22,45 ± 19 años
Exacerbaciones en los últimos 12 meses	
Media ± DE	1,01 ± 1,38
Ninguna exacerbación (%)	46,8%
1 exacerbación (%)	28,9%
2 exacerbaciones (%)	12,1%
3 exacerbaciones (%)	6,9%
≥3 exacerbaciones (%)	5,2%
Comorbilidades	
Ninguna (%)	27,2%
1-2 comorbilidades (%)	54,6%
3-4 comorbilidades (%)	16,2%
≥5 comorbilidades (%)	2%



	Asma leve	Asma moderada a severa
Sexo femenino	45,1 %	66,7 %
Edad , promedio ± DE (años)	47,44 ± 18,81	55,37 ± 16,53
Edad ≥ 55 años, %	36,6 %	55,6 %
Sobrepeso // obesidad (%)	40,8 % // 25,4 %	36,7 % // 40,4 %
Fumadores activos	14,1 %	3,3 %
Exacerbaciones en el último año (promedio ± DE)	0,48 ± 0,71	1,14 ± 1,48

Figura 1. Características diferenciales entre los pacientes con asma leve o moderada/grave. DE: desviación estándar.

SABA de acuerdo con la gravedad del asma se describe en la figura 2. En los pacientes con asma leve, el 79,8% había recibido prescripciones de SABA, mientras que el 62,6% (*n* = 169) de los participantes con asma moderada o grave habían recibido al menos una prescripción de esta medicación en adición a su tratamiento de mantenimiento. El 5,49% de los pacientes con asma leve recibieron monoterapia con SABA, con una media (± DE) de 3,3 ± 3,9 envases en el último año. De estos pacientes, al 21,1% se le prescribieron ≥3 envases/año y al 15,8%, ≥10 envases durante el año previo a la visita.

El 20,2% de los participantes compraron SABA sin receta médica; en este subgrupo, el 42,6% adquirieron ≥3 envases/año y el 7,1% compraron ≥10 envases de SABA.

SABA como terapia agregada (add on)

El 57,2% de los pacientes incluidos se encontraban recibiendo terapia de mantenimiento con CI o CI/LABA y, adicionalmente, rescate con SABA. La media ± DE era de 5,1 ± 4,6 envases de SABA. Al 52,3% de los pacientes de este grupo se les prescribieron ≥3 envases; en el 24,2% de los casos, se indicaron ≥10 envases. En un modelo de regresión lineal univariado, la cantidad de exacerbaciones severas en el último año se asoció significativamente con la cantidad de envases de SABA empleados *add on* (p = 0,0005, r^2= 0,03; prueba de Pearson).

Tratamiento de mantenimiento

Al 9% de los pacientes se les prescribió monoterapia con CI (7,4 ± 5,4 envases en el último año). Se indicaron dosis bajas, intermedias o altas en el 74,2%, 16,1% y 9,7% de los casos, respectivamente. A la mayoría de los pacientes (82,7%) se les prescribió CI/LABA como terapia de mantenimiento. En este subgrupo, el uso de dosis bajas, intermedias o altas de CI correspondía al 32,4%, 42% y 25,6%, respectivamente.

Prescripción de ciclos de CSO

Durante el año previo a la visita se prescribieron ciclos de CSO al 42,9% de los pacientes, por lo que cumplían el criterio de haber presentado por lo menos una exacerbación grave en ese período. El uso de CSO según la gravedad de la enfermedad se resume en la tabla 2.

Discusión

El análisis de los datos de los participantes argentinos del estudio SABINA III evidencia que el actual tratamiento del asma tiene un impacto desfavorable en la evolución de los pacientes. Se observó que al 31,5% de los participantes se les prescribieron ≥3 envases anuales de SABA, lo que muestra una indicación excesiva. La prescripción de ≥3 envases de SABA al año pone a los pacientes con asma en

TABLA 2. PRESCRIPCIÓN DE CSO

	Cohorte total (*n* = 346; 100%)	Asma leve (*n* = 72; 20,8%)	Asma moderada o severa (*n* = 274; 79,2%)
Pacientes que requirieron CSO (%)	42,6%	22,5%	48%
Duración del ciclo de CSO, media ± DE	5,6 ± 2,3 días	4,2 ± 1,6 días	5,8 ± 2,3 días
Dosis diaria de CSO, media ± DE	47,7 ± 77,4 mg	61,1 ± 118 mg	47,7± 77,4 mg

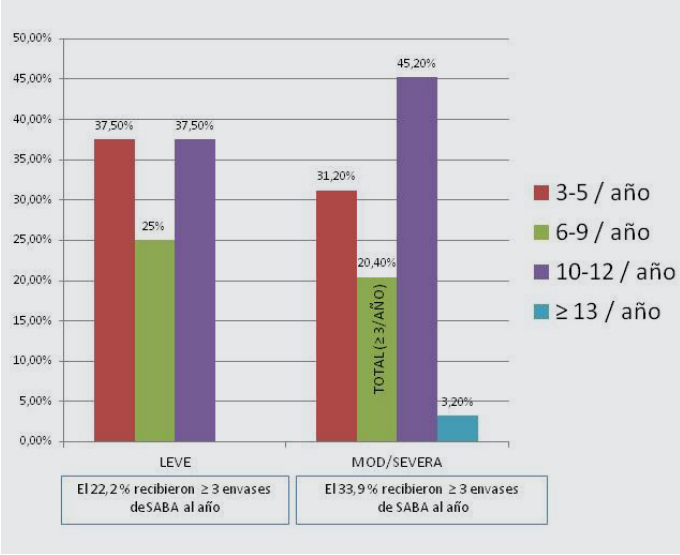


Figura 2. Prescripción de SABA según la gravedad del asma (*p* no significativa al comparar asma leve frente a moderada/grave para todas las categorías; prueba de χ^2).

riesgo de experimentar exacerbaciones severas, independientemente del grado de gravedad de la enfermedad. De hecho, una publicación reciente sobre el manejo del asma en América Latina destacó que la dependencia excesiva de los SABA es un problema importante de salud pública (4) que debe abordarse de manera integral.

La exacerbación del asma se define como el empeoramiento agudo de los síntomas (principalmente disnea) con disminución de la función pulmonar, que genera un cambio en el estado del paciente y requiere una intervención terapéutica (4). Asimismo, muchos estudios señalan la reducción de las exacerbaciones como un objetivo primordial del tratamiento, al tiempo que son consideradas dentro de los "rasgos tratables" en la medicina personalizada (17). Los desencadenantes pueden ser variados y a veces desconocidos, y los más frecuentes son las infecciones virales, los aeroalérgenos y los irritantes de diferente origen. En nuestro estudio, cobra importancia el uso excesivo de SABA, independientemente del tratamiento recibido. Se ha demostrado que el uso de SABA incrementa el riesgo de exacerbaciones de asma (18); además, se ha evidenciado que aumenta los niveles de interleuquina 6 en el epitelio respiratorio (19), lo cual potencia la inflamación en el momento de una exacerbación. Los pacientes con confianza excesiva y/o alta prescripción de SABA pueden tener, además, una percepción inapropiada de sus síntomas, con mayor riesgo de exacerbación grave y muerte. Esto ha sido descripto por Bloom y colaboradores (20), quienes demostraron esta asociación en el estudio SABINA, en el cual incluyeron 574.913 pacientes; el 38% de los participantes tenía un uso excesivo de SABA, exponiendo a estos pacientes a un mayor riesgo de exacerbaciones severas independientemente de la severidad del asma. El número de exacerbaciones fue de 1,7 a 2,2 veces mayor, en comparación con los pacientes que recibieron menos de tres envases de SABA en 12 meses (20).

Por otra parte, en nuestro estudio se describe que el 74,9% de los pacientes tenían sobrepeso u obesidad y numerosos participantes presentaban obesidad mórbida (*n* = 129). Se ha sugerido que el asma es más grave en los sujetos obesos, debido posiblemente a la inflamación sistémica o de las vías respiratorias (21-24).

Por otra parte, el tabaquismo es tan frecuente en los asmáticos como en el resto de la población (25). En nuestro estudio, en el que se encuestó a 346 sujetos, sólo el 5,5% de los respondedores eran fumadores actuales, con un 30% de ex fumadores. En el estudio START se evaluó el grupo de asmáticos fumadores, los cuales tenían más síntomas que los no fumadores (26). Se especula que el grado de inflamación de las vías respiratorias es mayor en la población fumadora y, por ello, estos pacientes presentan menor respuesta a los CI, con una relación entre el tabaquismo y el asma que se asocia con una acelerada disminución del volumen espirado forzado en el primer segundo (VEF_1) en los pacientes con asma leve persistente (26-28).

Se destaca que en la Argentina persiste un subgrupo de pacientes que aun con seguimiento médico, utilizan SABA como monoterapia (26% de los pacientes leves), con una elevada prescripción anual de estos fármacos (21,1% con más de ≥3 y 15,8% con ≥10 envases/año, respectivamente). También se observó un uso excesivo de SABA en los pacientes que tenían tratamiento de mantenimiento con CI o CI/LABA más SABA (53% de prescripción de ≥3 envases y 24,2% con ≥10 envases en el último año). Estos hallazgos concuerdan con los estudios previos de América Latina, que informaron una dependencia excesiva de los SABA, con más de un 38% de sobreprescripción (16). El uso excesivo de SABA duplica el riesgo de hospitalización y visitas al servicio de urgencias (6). En la Argentina no existen restricciones a la compra de SABA en las farmacias, lo que, sumado al amplio acceso en comparación con los tratamientos de mantenimiento, pudo haber contribuido a estos resultados. Las tasas de adquisición de SABA sin prescripción y la elevada cantidad de envases anuales evidencian una

confianza excesiva en el rescatador, en desmedro del tratamiento de mantenimiento.

En otro orden, los estudios realizados en América Latina informaron amplias variaciones en los niveles de control del asma; del 2,4% al 43,4% de los pacientes tienen asma bien controlada (28-33). En una publicación reciente que evaluó el control en cinco países de la región en niños, adolescentes y adultos, el promedio de pacientes controlados fue cercana al 9%; Argentina era el país con el mayor porcentaje de pacientes con asma no controlada en todos los grupos de edad y el país con mayor proporción de consultas no programadas y emergencias en el grupo etario de 12 a 17 años (67,7%) (32). En nuestra cohorte, el 63,3% de los pacientes no se encontraban controlados y más del 50% de los participantes experimentaron al menos una exacerbación de asma severa en el último año. Estas tendencias se han informado anteriormente, de acuerdo con un estudio observacional retrospectivo basado en hospitales en 3038 pacientes de España y América Latina; más del 50% de los pacientes habían sido hospitalizados anteriormente debido a una exacerbación de asma (35). La ausencia de tratamiento de mantenimiento o la falta de adherencia a este pueden ser no sólo factores desencadenantes, sino también predisponentes para un empeoramiento agudo. Esto podría modificarse con la educación a los pacientes y el equipo de salud, remarcando la necesidad de un manejo personalizado con un plan de acción, así como adaptando las estrategias de tratamiento a la naturaleza de la enfermedad y su causa de base, la inflamación (11-12).

En referencia al control del asma, nuestras cifras son algo superiores a las de otras series (29-31), lo que podríamos atribuir al mayor porcentaje de pacientes con diagnóstico documentado y seguimiento frecuente en el último año por un médico especialista. Se destaca que los pacientes de mayor gravedad con terapia de mantenimiento más SABA agregado también tuvieron un alto nivel de prescripción de estos últimos fármacos, lo que posiblemente se explique por la habitual baja adherencia terapéutica de los pacientes con asma, la confianza excesiva en los SABA y por inconvenientes en el acceso a la medicación de mantenimiento. Se advierte, además, que más del 30% de las exacerbaciones severas de asma ocurren en pacientes catalogados como leves (4,35-36).

En asociación con las comorbilidades y la mayor severidad de los pacientes estudiados, el aumento de los costos por internación y la pérdida laboral representan una gran carga para el sistema de salud (29). Siguiendo la estrategia de GINA (4), se promueven el uso de CI solos o en combinación (estrategia de mantenimiento y rescate), así como la existencia de instituciones libres de SABA (5), que podrían contribuir a disminuir el uso excesivo de estos fármacos y las exacerbaciones relacionadas con el asma (37).

En cuanto al uso de CSO de mantenimiento, fluctúa entre el 25% y casi el 60% de los asmáticos severos, según las series (39,40), y hasta el 75% de los asmáticos severos estuvieron expuestos a CSO (41). En nuestra población, el 42,9% utilizó CSO debido a una exacerbación severa en el último año. Se señala que el consumo de CSO duplica el riesgo de infecciones severas y se asocia a la presencia de un mayor número de comorbilidades (42), entre las cuales se destacan la úlcera péptica, las cataratas, los eventos cardiovasculares, la diabetes mellitus tipo 2, la osteoporosis y la insuficiencia suprarrenal secundaria.

Las limitaciones de este estudio incluyen el uso de datos de prescripción que no necesariamente reflejan la utilización real de medicamentos. Para asegurar la calidad de los datos, los pacientes con asma que no contaban con tres visitas documentadas en el último año fueron excluidos, a pesar de que los pacientes con asma leve no suelen consultar con la frecuencia recomendada por las guías. Sin embargo, este estudio proporciona datos valiosos para la Argentina y destaca que el asma continúa ejerciendo una gran carga para los pacientes y el sistema de salud, lo que refuerza la necesidad de un manejo integral basado en las pautas de tratamiento actuales.

Conclusión

El patrón de prescripción en Argentina está lejos de ser óptimo en todas las severidades del asma. Nuestro estudio evidenció que al 31,5% de los pacientes participantes se les prescribieron ≥3 envases de SABA al año. Además, el 20% de los participantes adquirió SABA sin prescripción y casi la mitad de estos, en cifras que coinciden con un uso excesivo. La alta tasa de indicación de CSO (42%) coincide con la elevada tasa de exacerbaciones (53,2%). En concordancia con las recomendaciones de GINA, los resultados de este estudio sugieren que la terapia antiinflamatoria constituye un pilar para el tratamiento del asma, ya que ha sido demostrado que mejoran el control y reducen el número de exacerbaciones severas. Se requieren acciones dirigidas a los diferentes actores que participan en la atención médica de los pacientes con asma. Los factores vinculados a este contexto no sólo incluyen la falta de instrucción de los pacientes para comprender las recomendaciones médicas o la formación insuficiente de los profesionales tratantes; quizá el acceso, la cobertura y la confianza excesiva en los SABA pueden influir en la adherencia y la elección de los tratamientos. La prescripción excesiva de SABA contribuye a subestimar la severidad y pone en riesgo a todos los pacientes, por lo que se propone realizar intervenciones educativas para promover un cambio en los hábitos de utilización y prescripción, que deberán contemplar la complejidad inherente de modificar un comportamiento incorporado durante décadas.

Agradecimientos

Agencia Médica (Buenos Aires, Argentina) brindó apoyo para la redacción de acuerdo con las directrices de Buenas Prácticas de Publicaciones (GPP3) (http://www.ismpp.org/gpp3).
AstraZeneca financió el estudio; participó en el diseño del estudio, el desarrollo del protocolo, la realización del estudio y el análisis estadístico, y tuvo la oportunidad de revisar el manuscrito antes de enviarlo a los autores. AstraZeneca también financió el apoyo a la redacción médica. Todos los autores tuvieron acceso completo a todos los datos del estudio y aceptan la responsabilidad de enviarlos para su publicación. RAM

Referencias bibliográficas

1. The Global Asthma Report [Internet]. Global Asthma Network (GAN). 2018 Disponible en: http://www.globalasthmareport.org. [Último acceso: diciembre de 2020.]
2. Solé D, Aranda CS, Wandalsen GF. Asthma: epidemiology of disease control in Latin America - short review. *Asthma Res Prac* 2017;3:4
3. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) "Emilio Coni", Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS), con base en datos de la Dirección de Estadística e Información de Salud (DEIS), Ministerio de Salud de la Nación, Argentina. 2020. Disponible en: https://bit.ly/3lemwX8 . [Último acceso: julio de 2021.]
4. Global Initiative for Asthma (GINA) Main Report. 2021 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Disponible en: https://ginasthma.org/gina-reports/. [Último acceso: noviembre de 2021.]
5. Nannini LJ, Luhning S, Rojas RA, et al. Position statement: asthma in Latin America. IS short-acting beta-2 agonist helping or compromising asthma management? *J Asthma* 2020;1-4
6. Stanford RH, Shah MB, D'Souza AO, et al. Short-acting β-agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109(6):403-7
7. Suissa S, Blais L, Ernst P. Patterns of increasing beta-agonist use and the risk of fatal or near-fatal asthma. *Eur Respir J* 1994;7(9):1602-9
8. Suissa S, Ernst P, Boivin JF, et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(3 Pt 1):604-10
9. Nwaru BI, Ekström M, Hasvold P, et al. Overuse of short-acting β2-agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. *Eur Respir J* 2020;55(4):1901872
10. Janson C, Menzies-Gow A, Nan C, et al. SABINA: An overview of short-acting β2-agonist use in asthma in European countries. *Adv Ther* 2020;37(3):1124-35
11. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378(20):1865-76
12. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378(20):1877-87
13. Hardy J, Baggott C, Fingleton J, et al; PRACTICAL study team. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *Lancet* 2019;394(10202):919-28
14. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, et al; Novel START Study Team. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N Engl J Med* 2019;380(21):2020-30
15. Cabrera CS, Nan C, Lindarck N, et al. SABINA: global programme to evaluate prescriptions and clinical outcomes related to short-acting β2-agonist use in asthma. *Eur Respir J* 2020;55(2):1901858
16. Bateman ED, Price DB, Wang HC, et al. Short-acting β2-agonist prescriptions are associated with poor clinical outcomes of asthma: the multi-country, cross-sectional SABINA III study. *Eur Respir J* 2021 Sep 24:2101402. doi:10.1183/13993003.01402-2021. [En prensa.]

17. Agusti A, Bel E, Thomas M, et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur Respir J* 2016;47(2):410-9

18. Anderson HR, Ayres JG, Sturdy PM, et al. Bronchodilator treatment and deaths from asthma: case-control study. *BMJ* 2005;330(7483):117

19. Edwards MR, Haas J, Panettieri RA (h), et al. Corticosteroids and beta-2 agonists differentially regulate rhinovirus-induced interleukin-6 via distinct Cis-acting elements. *J Biol Chem* 2007;282(21):15366-75

20. Bloom CI, Cabrera C, Arnetorp S, et al. Asthma-related health outcomes associated with short-acting β2-agonist inhaler use: an observational UK study as part of the SABINA Global Program. *Adv Ther* 2020;37(10):4190-208

21. Yokoyama A, Kohno N, Fujino S, et al. Circulating interleukin-6 levels in patients with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(5):1354-8

22. Mosen DM, Schatz M, Magid DJ, et al. The relationship between obesity and asthma severity and control in adults. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(3):507-11.e6

23. Taylor B, Mannino D, Brown C, et al. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey. *Thorax* 2008;63(1):14-20

24. Dixon AE, Holguin F, Sood A, et al. An official American Thoracic Society Workshop report: obesity and asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2010;7(5):325-35

25. Lemiere C, Boulet LP. Cigarette smoking and asthma: a dangerous mix. *Can Respir J* 2005;12(2):79-80

26. O'Byrne PM, Lamm CJ, Busse WW, et al; START Investigators Group. The effects of inhaled budesonide on lung function in smokers and nonsmokers with mild persistent asthma. *Chest* 2009;136(6):1514-20

27. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(8):783-90

28. Clearie KL, McKinlay L, Williamson PA, et al. Fluticasone/salmeterol combination confers benefits in people with asthma who smoke. *Chest* 2012;141(2):330-8

29. Gold LS, Montealegre F, Allen-Ramey FC, et al. Asthma control and cost in Latin America. *Value Health Reg Issues* 2014;5:25-8

30. Neffen H, Fritscher C, Schacht FC, et al. Asthma control in Latin America: the asthma insights and reality in Latin America (AIRLA) survey. *Rev Panam Salud Pública* 2005;17(3):191-7

31. Maspero JF, Jardim JR, Aranda A, et al. Insights, attitudes, and perceptions about asthma and its treatment: findings from a multinational survey of patients from Latin America. *World Allergy Organ J* 2013;6(1):19

32. Alith MB, Gazzotti MR, Nascimento OA, et al. Impact of asthma control on different age groups in five Latin American countries. *World Allergy Organ J* 2020;13(4):100113

33. Neffen H, Moraes F, Viana K, et al. Asthma severity in four countries of Latin America. *BMC Pulm Med* 2019;19(1):123

34. Rodrigo GJ, Plaza V, Bellido-Casado J, et al. The study of severe asthma in Latin America and Spain (1994-2004): characteristics of patients hospitalized with acute severe asthma. *J Bras Pneumol* 2009;35(7):635-44

35. Suruki RY, Daugherty JB, Boudiaf N, et al. The frequency of asthma exacerbations and healthcare utilization in patients with asthma from the UK and USA. *BMC Pulm Med* 2017;17(1):74

36. Dusser D, Montani D, Chanez P, et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations [la corrección se publica en *Allergy* 2007;62(8):968]

37. Neffen H, Baena-Cagnani C, Passalacqua G, et al. Asthma mortality, inhaled steroids, and changing asthma therapy in Argentina (1990-1999). *Respir Med* 2006;100(8):1431-5

38. McDonald VM, Hiles SA, Godbout K, et al. Treatable traits can be identified in a severe asthma registry and predict future exacerbations. *Respirology* 2019;24(1):37-47

39. Chung LP, Upham JW, Bardin PG, et al. Rational oral corticosteroid use in adult severe asthma: A narrative review. *Respirology* 2020;25(2):161-72

40. Zeiger RS, Schatz M, Li Q, et al. Burden of chronic oral corticosteroid use by adults with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5(4):1050-60.e9

41. Daugherty J, Lin X, Baxter R, et al. The impact of long-term systemic glucocorticoid use in severe asthma: a UK retrospective cohort analysis. *J Asthma* 2018;55(6):651-8

42. Bloechliger M, Reinau D, Spoendlin J, et al. Adverse events profile of oral corticosteroids among asthma patients in the UK: cohort study with a nested case-control analysis. *Respir Res* 2018;19(1):75